

В. І. СМОЛАНКА, М. М. ОРОС (Ужгород, Хуст)

**ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ**

Ужгородський національний університет

*За результатами дослідження встановлено статистично значущу різницю у щільності кісткової тканини у хворих на епілепсію, які тривало (понад 3 роки) приймали протисудомні засоби, та у здорових аналогічного віку і статі ( $P < 0,01$ ). У менш ніж 50 % хворих на епілепсію була нормальна щільність кісткової тканини; у 41,2 % виявлено остеопенію, у 10,1 % – виражений остеопороз. Своєчасна діагностика порушення обміну речовин, пов'язаного з прийомом протисудомних засобів, дозволить неврологам проводити профілактику остеопорозу у даних хворих, не очікуючи клінічних проявів порушення щільності кісткової тканини.*

**Ключові слова:** епілепсія, індукований остеопороз, антиконвульсанти.

Останнім десятиріччям проблема індукованої остеопатії стала активно вирішуватись завдяки покращанню діагностики та проведенню адекватного аналізу ускладнень фармакотерапії епілепсії. Більшість авторів дотримуються думки про те, що прийом протисудомних засобів (ПСЗ) є незалежним фактором високого ризику захворювань кісткової системи у широкому віковому діапазоні [1]. Крім того, інші побічні ефекти ПСЗ (наприклад, атаксія) збільшують ризик падіння хворого. Ризик переломів кісток на фоні ПСЗ-індукованої остеопатії у хворих на епілепсію є набагато більшим, ніж у середньому в популяції. Однак цей ризик має багатфакторну етіологію. З одного боку, переломи можуть бути наслідком падіння, зумовленого безпосередньо епілептичними випадками, або падінням, не пов'язаним з даними випадками. З другого боку, переломи кісток у хворих, які тривалий час приймають ПСЗ, частіше виникають через зниження мінеральної щільності кісткової тканини, обумовлене безпосередньою дією ПСЗ. Порушення мінерального обміну на фоні прийому ПСЗ має мультифакторний характер та включає гіпокальціємію, гіпофосфатемію, зниження в крові рівня активних метаболітів кальциферолу (віт. D), гіперпаратиреоїдизм.

ПСЗ-індукований остеопороз належить до вторинного остеопорозу, збільшує кількість ускладнень під час терапії епілепсії, тривалість втрати працездатності, додатково збільшує біль та страждання хворого.

Вперше про ПСЗ-індуковані переломи повідомив ще в 1973 р. D. Vasconcelos, який проаналізував ризик перелому хребта у хворих на епілепсію [2]. Під час дослідження 15 з 1487 хворих на епілепсію, які скаржилися на хронічний біль в спині, було проведено рентгенографію хребта і у всіх виявлено компресійні переломи хребців грудного відділу хребта. Багато переломів було під час сну, що виключало імовірність такого механізму розвитку травми, як падіння під час епілептичного приступу.

Проблема ПСЗ-обумовлених переломів кісток також детально описана ще в другій половині ХХ ст. в працях L. Lidgren та A. Walloe. Автори провели ретроспективне дослідження 87 дорослих хворих на епілепсію, які приймали ПСЗ понад 6 років. У результаті аналізу отриманих даних дослідники дійшли висновку, що прийом ПСЗ збільшує ризик розвитку переломів кісток в 6 разів порівняно із здоровими відповідного віку та статі [4]. Було відмічено, що найчастіше виникав перелом стегнової кістки.

На початку 80-х років ХХ ст. J. Allen та J. Oxley провели 5-річний ретроспективний аналіз всіх випадків перелому кісток скелета у хворих на епілепсію, які знаходилися на лікуванні в епілептологічному центрі «Chalfont» (Велика Британія) [3]. Виявлено 118 переломів у 67 хворих на епілепсію, при цьому в осіб контрольної групи відповідного віку та статі без епілепсії не було переломів протягом даного періоду.

На початку XXI ст. А. G. Aboukasm, В. J. Smith (1999), Т. Takahashi (2002) проаналізували та узагальнили результати «спонтанних» переломів хребта, що виникли під час сну, тобто нічних епілептичних приступів, та протягом епілептичного статусу, без вказівок на падіння або іншу зовнішню травму [5].

Останніми десятиліттями завдяки сучасним методам діагностики (ультразвукова та комп'ютерна рентгенівська денситометрія) було встановлено, що трабекулярна об'ємна мінеральна щільність кістки знижується у дітей та дорослих під час прийому карбамазепіну та вальпроату. У 2002 р. Н. Tsukahara та співав. проаналізували дані подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії й рівень маркерів кісткового метаболізму (паратиреоїдного гормону, 1-альфа-25-дигідроксистермінального пропептиду 1-го типу, піридолін крос-зв'язаного тіло пептиду 1-го типу колагену) у сироватці крові дітей віком 5–19 років на фоні тривалого прийому ПСЗ (головним чином карбамазепіну та вальпроатів). Автори переконливо довели, що тривала протисудомна терапія призводить до погіршення стану кісткового метаболізму у дітей, а також до остеопенії, переважно у хлопчиків.

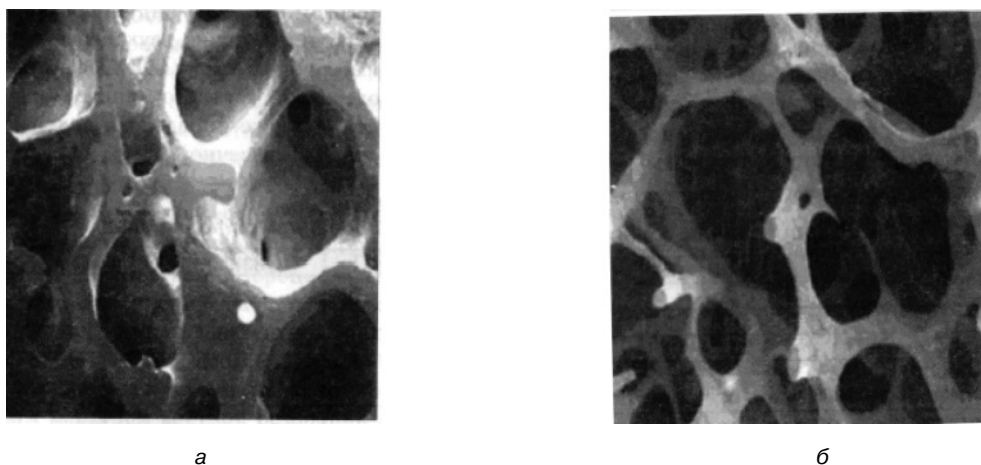
Питання порушення кісткової тканини при тривалій протисудомній терапії недостатньо висвітлено у вітчизняних наукових джерелах, а на практиці часто не враховується можливість виникнення ПСЗ-індукованого остеопорозу та відповідно не проводиться його профілактика. Тому вивчення даного питання є важливим для покращання якості життя хворих на епілепсію.

**Мета дослідження** – порівняння стану кісткової тканини у хворих на епілепсію, які понад 5 років приймають ПСЗ, та групи практично здорових.

**Матеріали і методи.** Нами обстежено 120 хворих на епілепсію, які понад 3 роки приймали карбамазепін або/і вальпроати, та 100 практично здорових контрольної групи. Середній вік хворих в I групі був ( $29,0 \pm 0,6$ ) року, а середній вік контрольної групи хворих – ( $30,0 \pm 0,7$ ) року. Жінок в I групі було 51, в II групі – 39. Тобто групи були аналогічні за віком та статтю. Всім було проведено ультразвукову денситометрію для визначення щільності кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра SONOSOT-2000.

Вираженість ПСЗ-індукованої остеопатії залежить від тривалості прийому ПСЗ, поєднання кількох ПСЗ, а також їх впливу на ферментативну функцію печінки. Тому найбільш небезпечними для мінерального обміну та кісткової системи можуть бути як ензиміндукуючі (карбамазепін, фенітоїн, фенobarбітал), так і ензимінгібуючі (вальпроати) ПСЗ.

Найбільш чітко остеопороз візуалізується за допомогою електронної макрографії (рис 1).



**Рис. 1.** Електронна макрографія кістки в нормі (а) та при остеопорозі (б) (за D. Dempster, 1999)

Трабекуляція кістки залежить від рівня кальцію, кальциферолу, фосфатів, а також активності остеобластів та остеокластів. Від співвідношення активності остеобластів та остеокластів залежить щільність кістки і ризик можливості перелому.

До можливих механізмів ПСЗ-індукованого остеопорозу належать:

- індукція 450 цитохрому печінки, що призводить до підвищення катаболізму кальциферолу та зниження в крові рівня його активних метаболітів (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін);
- зниження ефекту ендогенного паратиреоїдного гормону з розвитком вторинного гіперпаратиреоїдизму;
- дефіцит кальцитоніну;
- безпосередній вплив ПСЗ на активність остеобластів та остеокластів;
- інгібування метаболізму філохінону (віт. К);
- пригнічення реабсорбції фосфатів у ниркових каналцях.

Ензиміндукуючі ПСЗ призводять до суттєвого зниження рівня кальцію та фосфатів, підвищення рівня лужної фосфатази, що є маркером пошкодження кісткової тканини. Останніми роками ПСЗ-індукована остеопатія виявлена і у хворих, які приймають ензимінгібуючі ПСЗ. Так, у 2004 р. А. Voluk та співавт. виявили остеопороз у хворих, які тривалий час (понад 1 рік) приймали препарати вальпроєвої кислоти. Її ефект пов'язують в основному із зниженням рівня кальцію та зменшенням активності остеобластів. Описано також підсилення обміну речовин та резорбції кісткової тканини, але цей ефект вальпроатів ще вивчається.

Дані про вплив ПСЗ на метаболізм кісткової тканин залежно від типу їх дії наведено в таблиці.

**Зміна метаболізму, що асоціюється з ПСЗ-індукованою остеопатією**

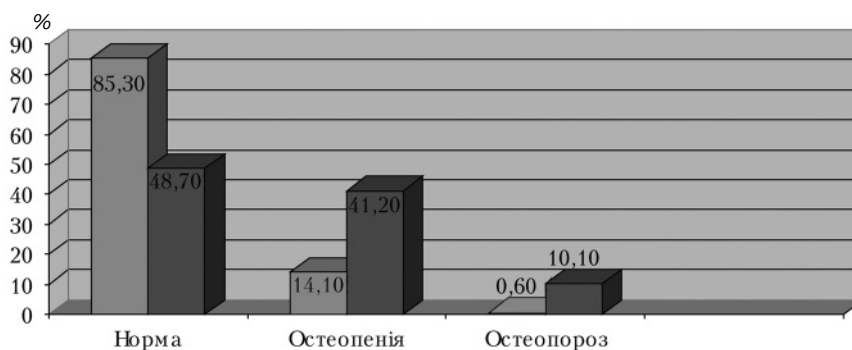
Показник	Ензиміндукуючі ПСЗ(CBZ,PHT)	Ензимінгібуючі ПСЗ(VPA)
Кальцій	–	–
Фосфор	–	±
Лужна фосфатаза	+	±
Рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові	–	±
Формування кістки	+	–
Резорбція кістки	+	±
Обмін речовин у кістці	+	+

ПСЗ-індукована остеопатія, що виникає під час тривалого прийому вальпроатів, описана не тільки у дорослих, а й у дітей. Порушення мінералізації та щільності кісткової тканини у хворих на епілепсію збільшується при тривалій комбінації вальпроатів і ламотриджину.

На сучасному етапі для ранньої діагностики остеопорозу використовують різні методи кількісної денситометрії, яка дозволяє виявити уже 2–5 % втрати кісткової маси, оцінити динаміку захворювання та ефективність лікування. Найпоширенішою є ультразвукова денситометрія, хоча вона має більшу похибку у визначеннях, ніж двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, але, завдяки простоті та доступній ціні, саме ультразвукова денситометрія посідає головне місце у виявленні остеопорозу в популяції.

**Результати та їх обговорення.** За допомогою ультразвукової денситометрії встановлено три стани кісткової тканини в обстежуваних: норма, остеопороз та остеопенія. Кожен стан мав свої кількісні критерії щільності кісткової тканини, що визначали за рівнем мінералізації кістки – BQI та коефіцієнтом щільності кісткової тканини T-Score. Для більш детальної характеристики стану кісткової тканини в деяких випадках визначали коефіцієнти SO, BUA та Z-Score. Рівень коефіцієнта T-Score > 1 свідчив про нормальну щільність кістки, від 1 до 2,5 – про

остеопенію, < 2,5 – про остеопороз. Обидві групи хворих було розподілено на три підгрупи відповідно до виявленої у них щільності кісткової тканини: норма, остеопенія, остеопороз. Порівняння даних денситометрії у хворих на епілепсію (I група) та в контрольній (II) групі зображено на рис. 2.



**Рис. 2.** Порівняння стану кісткової тканини у хворих на епілепсію та в осіб контрольної групи:

■ – контрольна група; ■ – хворі на епілепсію

Як видно на рис. 2, дані ультразвукової денситометрії свідчать про статистично значущу різницю у щільності кісткової тканини у хворих на епілепсію, які тривалий час (понад 3 роки) приймали ПСЗ, та у здорових аналогічного віку і статі ( $P < 0,01$ ). У менш ніж 50 % хворих на епілепсію була нормальна щільність кісткової тканини, у 41,2 % – остеопенія, у 10,1 % – виражений остеопороз.

**Висновки.** Враховуючи, що використання ПСЗ при епілепсії тривале або життєве, лікарі повинні враховувати метаболічні зміни в організмі хворого, які можуть потенційно впливати на якість та тривалість його життя. Зміни кісткової тканини у вигляді зменшення мінеральної щільності кістки на фоні прийому ПСЗ різко збільшують ризик переломів у хворих на епілепсію.

Своєчасна діагностика порушення обміну речовин, пов'язаного з прийомом ПСЗ, дозволить неврологам проводити своєчасну профілактику остеопорозу у цих хворих, не очікуючи клінічних проявів порушення щільності кісткової тканини. Ця робота є фрагментом НДР «Діагностика, лікування та прогнозування розвитку симптоматичної епілепсії у хворих із неврологічними захворюваннями» № 0104U010447 кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету УжНУ.

Пропонується проводити профілактичне лікування остеопорозу у всіх хворих на епілепсію, які приймають ПСЗ понад 3 роки.

#### Список літератури

1. Шнайдер Н. А. Влияние антиконвульсантов на костную ткань // Междунар. неврол. журн. – 2006. – Вып. 10, № 6. – С. 9–15.
2. Fumio Kubota, Akira Kifune, Nobuyoshi Shibata et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study // Original Research Article Epilepsy Research. – 1999. – Vol. 33 (Issues 2–3). – P. 93–97.
3. Imran I. Ali, Lori Schuh, Gregory L. Barkley, John R. Gates. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density Review // Article Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol. 5 (Issue 3). – P. 296–300.
4. Mader M. J., Thompson P. J., Dyxkin S., Sander J. W. A. and J. Oxley Intellectual decline and patterns of cognitive deterioration in chronic epilepsy: a preliminary study (Chalfont Centre for Epilepsy, Buckinghamshire U. K.) // Electroencephalography and Clin. Neurophysiol. – 1991. – Vol. 79 (Issue 5). – P. S19–S20.
5. Richard H. Mattson, Barry E. Gidal. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs Original Research Article // Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 36–40.

## ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В. И. Смоланка, М. М. Орос (Ужгород, Хуст)

По результатам исследования установлена статистически значимая разница в плотности костной ткани у больных эпилепсией, длительно (более 3 лет) принимавших противосудорожные средства (ПСС), и у здоровых аналогичного возраста и пола ( $P < 0,01$ ). У менее чем 50 % больных эпилепсией была нормальная плотность костной ткани; у 41,2 % выявлена остеопения, у 10,1 % – выраженный остеопороз. Своевременная диагностика нарушения обмена веществ, связанного с приёмом ПСС, позволит неврологам проводить своевременную профилактику остеопороза у данных больных, не ожидая клинических проявлений нарушения плотности костной ткани.

**Ключевые слова:** эпилепсия, индуцированный остеопороз, антиконвульсанты.

## CHANGE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH EPILEPSY

V. I. Smolanka, M. M. Orosz (Uzhgorod, Khust)

By rezultats study found the difference in bone density in patients with epilepsy that a long term (over 3 years) took anticonvulsants and healthy persons of similar age and sex ( $P < 0,01$ ). Less than 50 % of patients with epilepsy had normal bone density, in 41,2 % patients revealed osteopenia, and in 10,1 % – had pronounced osteoporosis. Understanding and timely diagnosis of metabolic disorders associated with the AEP technique allows neurologists to conduct timely prevention of osteoporosis in this group of patients, waiting for clinical manifestations of violations of bone density.

**Key words:** epilepsy-induced osteoporosis, anticonvulsants.

---

**ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**

---

УДК 616.25-006-07

Надійшла 25.07.2011

І. Д. ДУЖИЙ, В. В. ШЕВЧЕНКО, І. М. МЕДВЕДЄВА, І. М. ЛОХОНЯ

**ПЛЕВРАЛЬНИЙ ВИПІТ І АБСЦЕС СЕЛЕЗІНКИ**

Кафедра загальної хірургії, радіаційної медицини та фізйатрії медичного інституту  
(зав. – проф. І. Д. Дужий) Сумського державного університету

*На підставі даних літератури автори підтвердили труднощі диференціальної діагностики синдрому плеврального випоту (СПВ). Разом з тим вони вказують на збільшення кількості хворих з абсцесом селезінки (АС). У статті описано випадок АС, що ускладнився гнійним плевритом і СПВ. Акцентовано увагу на діагностичних помилках.*

---

**Ключові слова:** абсцес селезінки, плевральний випіт.

---

Діагностика плеврального випоту, як правило, має значні труднощі, особливо верифікація його причин. Синдром плеврального випоту (СПВ) – поширена патологія, хоча його питома вага серед різних патологічних процесів не відома, оскільки таку статистику не проводять. Разом з тим відомо, що в інших державах даний синдром зустрічається досить часто. Так, випіт кардіального генезу в США щорічно реєструється у 500 000 хворих, а іншого походження – у 1 млн [9]. Встановлено, що випіт «серцевого» походження нерідко діагностують як гідроторакс, який зустрічається при інших захворюваннях, або плеврит, який «співіснує» в